

Журн. физич. химии. 1995. Т. 69, N 11. С. 2045 - 2051.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Вильнюс, 1993. С. 393.
5. Шатц В.Д., Сахартова О.В. Высокоэффективная жидкостная хроматография. - Рига: Зинатне, 1988. 390 с.
6. Bolaji O.O., Onyeji C.O., Ogungbamila F.O. et al. // J. Chromatogr. Biomed. Appl. 1993. V. 133. P. 93-97.
7. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material. -2nd. ed. London: The Pharmaceutical Press. - 1986. - 1223 p.
8. Girgis E.H.// J. Pharm. Sci. 1993 V. 82,N 5. P. 503-505.
9. Lalla J.K., Shah M.U., Jain M.B., Sharma A.H. / J. Pharm. Biomed. Anal. 1993. V. 11, N 4-5. P. 385-388
10. McDowall R.D. // J. Chromatogr. 1989. V. 492. P. 3 - 58.
11. Melander W.R., Horvath C. High-performance liquid chromatography. Advances and perspectives. V.2 New-York: Academic Press, 1980. P. 113.

## РЕФЕРАТ

Н.А. Алексеев

### ВЭЖХ-ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДРОТАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИДА В КРОВИ ПРИ БИОЭКВИВАЛЕНТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Изучены хроматографические параметры удерживания дротаверина и папаверина на гексадецилсиликагеле при использовании смесей водный раствор дигидрофосфата калия - ацетонитрил в качестве подвижных фаз. Разработана методика определения дротаверина в крови методом ВЭЖХ (внутренний стандарт - папаверин), которая характеризуется высокой чувствительностью (предел обнаружения 0,07 мкг/мл) и хорошей воспроизводимостью ( $S_r = 0,03-0,24$  при концентрациях дротаверина в крови 0,1-5,0 мкг/мл).

## SUMMARY

N.A. Alexeev

### HPLC-DETERMINATION OF DROTAVERINE HYDROCHLORIDE IN HUMAN BLOOD AT BIOEQUIVALENT STUDIES

Chromatographic parameters of drotaverine and papaverine on hexadecyl-bonded silica in water  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  solution - acetonitrile mixtures as mobile phases are studied. The highly sensitive and well reproduced procedure of the determination of drotaverine (internal standard - papaverine) in human blood by HPLC is worked out.

А.А.Шеряков, Ю.А.Шерякова, Л.А.Пусь

## РЕФРАКТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИНКОМИЦИНА ГИДРОХЛОРИДА В РАСТВОРЕ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Республиканская контрольно-аналитическая лаборатория УП "Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении",  
Борисовский завод медицинских препаратов

*Предложен рефрактометрический метод количественного определения линкомицина гидрохлорида в растворе для инъекций. Метод прост и экспрессен по сравнению с биологическим.*

Линкомицина гидрохлорид - антибиотик, продуцируемый *Streptomyces lincolnensis* или другими родственными актиномицетами. Применяют линкомицина гидрохлорид гидрохлорид внутримышечно, внутривенно или внутрь, а также местно при лечении септических состояний, вызванных стафилококками и стрептококками [ 5 ].

Количественное определение линкомицина гидрохлорида в 30% растворе для инъекций согласно нормативной документации [ 1 ] проводят методом диффузии в агар. Недостатком данного метода является его длительность во времени (около 7 дней), что не позволяет оперативно проводить контроль качества приготовленного раствора в процессе производства, а также готовой продукции. В связи с этим выпуск одной серии раствора линкомицина гидрохлорида 30% для инъекций длится в течение 15 дней.

Линкомицина гидрохлорид является оптически активным веществом (удельное вращение 4% раствора от  $+135^\circ$  до  $+150^\circ$  в пересчете на сухое вещество) [ 2-4 ], нами поставлена цель применить рефрактометрический метод для количественной оценки линкомицина гидрохлорида в растворе для инъекций, что подтвердили предварительные исследования.

В качестве объектов исследования использовали: фармацевтическую субстанцию линкоми-

цина гидрохлорида, отвечающую требованиям ФС 42-2223-92; линкомицина гидрохлорид - стандартный образец, отвечающий требованиям ФС 42-2152-92; экспериментально приготовленные растворы линкомицина гидрохлорида в концентрациях 5-44% (растворимость линкомицина гидрохлорида в в концентрации 41% и более падает); раствор линкомицина гидрохлорида 30% для инъекций производства Борисовского завода медицинских препаратов, отвечающий требованиям ФС 42Б-62-97. Определение показателя преломления проводили на рефрактометре RL-2 (Польша) при температуре 20°C [1].

### ИССЛЕДОВАНИЯ ЛИНЕЙНОСТИ МЕТОДА

Нами установлено, что в концентрациях 10-40% в пересчете на основание, соблюдается линейная зависимость между коэффициентом преломления и концентрацией линкомицина гидрохлорида. Зависимость между коэффициентом преломления и концентрацией представлена на рисунке 1. Фактор преломления водного раствора линкомицина гидрохлорида рассчитывали по известной формуле

$$C = \frac{n - n_0}{F},$$

где  $C$  – концентрация раствора линкомицина гидрохлорида;

$n$  – показатель преломления раствора линкомицина гидрохлорида;

$n_0$  – показатель преломления воды очищенной;

$F$  – фактор, равный величине прироста показателя преломления при увеличении концентрации на 1%.

Данные по расчету фактора преломления представлены в таблице 1. Среднее из 32 значений составило 0,002093,

### ИССЛЕДОВАНИЯ СЕЛЕКТИВНОСТИ И СПЕЦИФИЧНОСТИ МЕТОДА

Селективность и специфичность рефрактометрического определения линкомицина гидрохлорида в растворе определяли с раствором стандартного вещества и раствором ингредиентов, входящих в раствор для инъекций (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусная кислота, раствор натрия гидроксида 0,01М). При этом готовили 3 раствора в условиях количественного оп-

Таблица 1

### Расчет фактора преломления водного раствора линкомицина гидрохлорида

|    |        |           |
|----|--------|-----------|
| 5  | 1,3423 | 0,00186   |
| 6  | 1,3443 | 0,00188   |
| 7  | 1,3464 | 0,00910   |
| 8  | 1,3485 | 0,001938  |
| 9  | 1,3502 | 0,00191   |
| 10 | 1,3539 | 0,00209   |
| 11 | 1,3560 | 0,0020909 |
| 12 | 1,3582 | 0,00210   |
| 13 | 1,3602 | 0,0020923 |
| 14 | 1,3623 | 0,0020929 |
| 15 | 1,3644 | 0,0020933 |
| 16 | 1,3665 | 0,0020937 |
| 17 | 1,3685 | 0,0020882 |
| 18 | 1,3707 | 0,0020944 |
| 19 | 1,3727 | 0,0020894 |
| 20 | 1,3748 | 0,002090  |
| 21 | 1,3770 | 0,0020952 |
| 22 | 1,3790 | 0,0020909 |
| 23 | 1,3812 | 0,0020956 |
| 24 | 1,3832 | 0,002092  |
| 25 | 1,3853 | 0,002092  |
| 26 | 1,3874 | 0,0020923 |
| 27 | 1,3895 | 0,0020926 |
| 28 | 1,3917 | 0,0020964 |
| 29 | 1,3936 | 0,0020897 |
| 30 | 1,3957 | 0,002090  |
| 31 | 1,3979 | 0,002094  |
| 32 | 1,4000 | 0,002093  |
| 33 | 1,4021 | 0,002094  |
| 34 | 1,4042 | 0,0020941 |
| 35 | 1,4055 | 0,0020857 |
| 36 | 1,4083 | 0,0020916 |
| 37 | 1,4105 | 0,0020946 |
| 38 | 1,4125 | 0,0020921 |
| 39 | 1,4147 | 0,0020948 |
| 40 | 1,4166 | 0,002090  |
| 41 | 1,4188 | 0,0020927 |
| 42 | 1,4200 | 0,0020710 |
| 43 | 1,4212 | 0,002050  |
| 44 | 1,4217 | 0,002016  |

ределения линкомицина гидрохлорида в растворе для инъекций:

– раствор №1 – водный раствор линкомицина гидрохлорида 30%;

– раствор №2 – раствор вспомогательных веществ в дозировках, входящих в состав раствора для инъекций;

– раствор №3 – раствор линкомицина гидрохлорида 30% со вспомогательными веществами.

Определяли показатель преломления приготовленных растворов, среднее значение трех определений которых оказалось: для раствора №1 – 1,3981, для раствора №2 – 1,3331, для раствора №3 – 1,3982. Данные определений указывают на то, что вспомогательные вещества, входящие в состав раствора линкомицина гидрохлорида 30% для инъекций, не мешают количественному рефрактометрическому определению линкомицина гидрохлорида.

### ИССЛЕДОВАНИЯ ТОЧНОСТИ МЕТОДА

Точность метода количественного рефрактометрического определения линкомицина гидрохлорида в растворе проводили методом “введено” - “найдено”, для чего эмитировали приготовление 3 проб растворов с различным содержанием линкомицина гидрохлорида. Количественное определение линкомицина гидрохлорида в растворах проводили рефрактометрически и методом диффузии в агар. Результаты данных исследований представлены в таблице 2. Данные таблицы указывают получение точных результатов рефрактометрического определения линкомицина гидрохлорида и сопоставимость с результатами используемого метода диффузии в агар.

### ИССЛЕДОВАНИЯ ПОВТОРЯЕМОСТИ МЕТОДА

Повторяемость рефрактометрического определения линкомицина гидрохлорида проводили приготовлением 5 растворов линкомицина гидрохлорида (300мг/мл). Данные исследований представлены в таблице 3. Проведена статистическая обработка полученных результатов с доверительным интервалом критерия Стьюдента (Р) равным 95%. Относительная ошибка определений составила  $\pm 1,31\%$ .

Проведено сравнительное количественное определение линкомицина гидрохлорида в 30% растворе для инъекций рефрактометрическим методом и методом диффузии в агар при выпуске на Борисовском заводе медицинских препаратов (таблица 4), так и поступлении в контрольно-аналитические лаборатории при допуске к реализации (таблица 5). Данные таблиц 4-5 указывают на сопоставимость полученных результатов, высокую точность рефрактометрического метода.

### ВЫВОДЫ

Предложен рефрактометрический метод количественного определения линкомицина гидрохлорида в растворе для инъекций. Метод

Таблица 2

Результаты исследований точности количественного определения линкомицина гидрохлорида в растворе для инъекций

| Методом диффузии в агар |                |                          | Рефрактометрическим методом |                |                          |
|-------------------------|----------------|--------------------------|-----------------------------|----------------|--------------------------|
| Введено (г/мл)          | Найдено (г/мл) | Найдено (%) к введенному | Введено (г/мл)              | Найдено (г/мл) | Найдено (%) к введенному |
| 0,273                   | 0,280          | 102,56                   | 0,273                       | 0,273          | 100,0                    |
| 0,305                   | 0,306          | 100,32                   | 0,305                       | 0,303          | 99,34                    |
| 0,367                   | 0,365          | 99,46                    | 0,367                       | 0,369          | 100,54                   |

Таблица 3

Результаты исследований повторяемости рефрактометрического определения линкомицина гидрохлорида и метрологические характеристики

| Введено (мг/мл) | Найдено |        | Показатель преломления | Метрологические характеристики |
|-----------------|---------|--------|------------------------|--------------------------------|
|                 | мг/мл   | в %    |                        |                                |
| 300,0           | 301,0   | 100,33 | 1,3960                 | $x=100,27$                     |
| 300,0           | 299,6   | 99,87  | 1,3957                 | $S^2=1,11$                     |
| 300,0           | 301,5   | 100,5  | 1,3961                 | $S=1,05$                       |
| 300,0           | 300,05  | 100,02 | 1,3958                 | $S=0,47$                       |
| 300,0           | 301,96  | 100,65 | 1,3962                 | $\Delta x=1,31$                |

Таблица 4

Сравнительные данные количественного определения линкомицина гидрохлорида в растворе для инъекций производства Борисовского завода медицинских препаратов (допустимо по НД 0,27-0,36 г/мл)

| Серия  | Найдено методом диффузии в агар (г/мл) | Показатель преломления | Найдено (г/мл) рефрактометрическим методом с учетом фактора $F=0,002093$ |
|--------|--|------------------------|--|
| 621196 | 0,310                                  | 1,3961                 | 0,301  |
| 310697 | 0,320                                  | 1,3949                 | 0,296  |
| 491097 | 0,290                                  | 1,3951                 | 0,297  |
| 100398 | 0,300                                  | 1,3957                 | 0,2996   |
| 400798 | 0,320                                  | 1,3966                 | 0,304  |
| 80299  | 0,310                                  | 1,3966                 | 0,304  |
| 110300 | 0,290                                  | 1,3981                 | 0,311  |
| 400600 | 0,310                                  | 1,3980                 | 0,310  |
| 571000 | 0,300                                  | 1,3960                 | 0,301  |

Таблица 5

Результаты рефрактометрического определения линкомицина гидрохлорида в растворе для инъекций контрольно-аналитическими лабораториями

| Контрольно-аналитическая лаборатория                          | Серия  | Найдено (г/мл) методом диффузии в агар (паспортные данные завода-изготовителя) | Найдено (г/мл) рефрактометрическим методом с учетом фактора $F=0,002093$ |
|---|--------|--|--|
| Контрольно-аналитическая лаборатория Брестского УП «Фармация» | 310600 | 0,31   | 0,311  |
|   | 320600 | 0,31   | 0,311  |
|   | 350600 | 0,3  | 0,308  |
|   | 360600 | 0,3  | 0,310  |
|   | 410800 | 0,29   | 0,295  |
|   | 440800 | 0,3  | 0,302  |
| Контрольно-аналитическая лаборатория УП «Минская Фармация»    | 420800 | 0,3  | 0,302  |
|   | 450800 | 0,3  | 0,304  |

прост в выполнении, экспрессен, обладает достаточной точностью и воспроизводимостью, сокращает на 14 дней выпуск раствора линкомицина гидрохлорида 30% для инъекций в условиях завода. Рефрактометрический метод количественного определения линкомицина гидрохлорида в растворе для инъекций может быть применен в качестве альтернативы биологическому методу.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. European Pharmacopoeia.- 1997.- Strasbourg.- 1799 p.
2. Линкомицина гидрохлорид моногидрат.- ФС 42-2223-92.- 5с.
3. Линкомицина гидрохлорид-стандартный образец.- ФС 42-2152-92.- 7с.

4. Раствор линкомицина гидрохлорида 30% для инъекций.- ФС 42Б-62-97.- 5с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства.- 1998.- Харьков, "Торсинг".- Т.2.- 590с.

#### SUMMARY

Sherjakov A.A., Sherjakova Y.A., Pus L.A.

#### REFRACTOMETRICAL MEASUREMENT OF LINCOMYCINI HYDROCHLORIDI IN DRUGS OF INDUSTRIAL PRODUCTION

In this article has proposed refractometrical method of quantitative measurement of Lincjmycini hydrochloridi in solution for injections. This method is simple and faster in compare with biologi method.